

Oral drug delivery systems



Drug delivery systems

- เป็นการเตรียมยา หรือ วัคซีนในรูปแบบต่างๆ
- เพื่อควบคุมการปลดปล่อยยาในปริมาณและระยะเวลาที่กำหนด
- คือนำส่งยาไปยังอวัยวะเป้าหมาย
- เพื่อลดผลข้างเคียงและให้ผลการรักษาสูงสุด
- Ex.
 - Oral drug delivery systems
 - Transdermal drug delivery systems
 - Liposomes



Oral drug delivery systems

1. Conventional dosage forms / Immediate-release dosage forms

- เป็นรูปแบบยาที่ปลดปล่อยตัวยาออกมาและออกฤทธิ์ทันที
- อาจอยู่ในรูป Tablets , Capsules , Solutions , Powders , Ointments เป็นต้น
- อัตราการปลดปล่อยตัวยาเป็นแบบ First order kinetic profile
- Rate limiting step = อัตราการดูดซึม (k_a)



Oral drug delivery systems

2. Controlled-release dosage forms / Modified-release dosage forms

- เป็นรูปแบบยาที่ไม่ได้ถูกปลดปล่อยตัวยาออกมาและออกฤทธิ์ทันที
- การปลดปล่อยจะถูกกำหนดตามลักษณะของรูปแบบยาที่ถูกดัดแปลงขึ้น
- ทำให้ปลดปล่อยยาได้ตามเวลาที่กำหนด
- เพื่อช่วยลดจำนวนครั้งในการบริหารยา
- อาจอยู่ในรูป Tablets , Capsules , Suspensions , Granules , Pellets เป็นต้น
- อัตราการปลดปล่อยตัวยาที่ต้องการ = Zero order kinetics profile
- Rate limiting step = อัตราการปลดปล่อยตัวยา



Oral drug delivery systems

2. Controlled-release dosage forms / Modified-release dosage forms

- คุณสมบัติของตัวยาสำคัญที่**ไม่เหมาะสม**ในการพัฒนา
 - ❖ ขนาดยามากกว่า 1 g
 - ❖ Half-life สั้นมาก (<1hr) หรือ ยาวมาก (>12hrs)
 - ❖ ยาที่มีการดูดซึมช้า หรือ การดูดซึมแปรปรวน
 - ❖ Narrow therapeutic index หรือ มี Side effect รุนแรง
 - ❖ ยาที่ต้องปรับขนาดอย่างแม่นยำ เช่น Warfarin , Cardiac glycoside
 - ❖ ยาที่ไม่ใช่ประโยชน์ หรือ ความจำเป็นในการคิดแปรรูปแบบการปลดปล่อย เช่น Griseofulvin ที่ละลายน้ำต่ำ

Oral drug delivery systems

2. Controlled-release dosage forms / Modified-release dosage forms

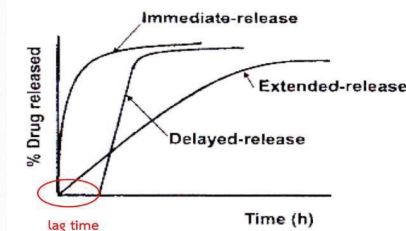
- คุณสมบัติของตัวยาสำคัญที่**เหมาะสม**ในการพัฒนา
 - ❖ ขนาดโมเลกุล สามารถดูดซึมหรือแพร่ผ่านผนังเซลล์ได้ดี
 - ❖ ยาที่มี Half-life สั้น
 - ❖ ละลายน้ำได้ดี (>0.1 µg/mL)
 - ❖ มี Therapeutic index สูง
 - ❖ ต้องการใช้ในขนาดต่ำๆ
 - ❖ ยาที่ไม่ต้องการปรับขนาดยาในผู้ป่วย แต่ละราย
 - ❖ ยาที่มีความคงตัว
 - ❖ มีวัตถุประสงค์ในการรักษาโรคเรื้อรัง

2. Oral modified-release drug delivery systems

2.1 Delayed-release dosage forms

- ผลิตภัณฑ์ที่มีการควบคุมเวลาการปลดปล่อยยา
- โดยช่วงแรกจะมี Lag time หรือ เวลาที่ไม่มีการปลดปล่อย

สรุป การปลดปล่อยของตัวยาจะถูกหน่วงไว้จนถึงเวลาที่กำหนดหรือสภาวะที่เหมาะสมตัวยาก็จะปล่อยออกมา



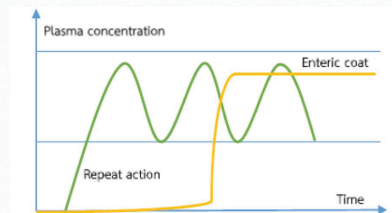
2. Oral modified-release drug delivery systems

2.1 Delayed-release dosage forms

- การปลดปล่อยของตัวยาคือถูกหน่วงไว้จนถึงเวลาที่กำหนดหรือสภาวะที่เหมาะสม ตัวยาก็จะปล่อยออกมา

2.1.1 Repeat action tablet (Pulse release dosage forms)

- คือ การปลดปล่อยซ้ำๆ เป็นจังหวะ



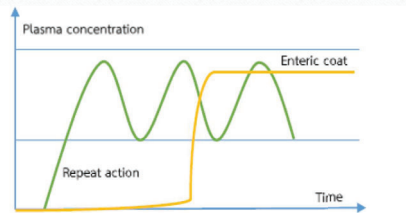
2.Oral modified-release drug delivery systems

2.1 Delayed-release dosage forms

- การปลดปล่อยของตัวยาจะถูกหน่วงไว้ จนถึงเวลาที่กำหนดหรือสภาวะที่เหมาะสม ตัวยาจึงจะปล่อยออกมา

2.1.2 Enteric coat tablets

- คือ การออกแบบให้ยาอยู่ในกระเพาะอาหารได้ช่วงระยะเวลาหนึ่ง ซึ่งจะไม่มีการปลดปล่อยยา (Lag time) พอไปถึงลำไส้ก็จะมี การปลดปล่อยอย่างรวดเร็ว ประมาณ 2 ชั่วโมง



2.Oral modified-release drug delivery systems

2.1 Delayed-release dosage forms

- การปลดปล่อยของตัวยาจะถูกหน่วงไว้ จนถึงเวลาที่กำหนดหรือสภาวะที่เหมาะสม ตัวยาจึงจะปล่อยออกมา

2.1.2 Enteric coat tablets

- Common enteric polymers and their respective pH thresholds

Class	Enteric polymer	pH trigger
Cellulosic	Cellulose acetate phthalate (CAP)	6.0
	Cellulose acetate trimellitate (CAT)	4.8
	Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (HPMCAS)	5.5-6.8
	Hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP)	5.0-5.5
Vinyls	Polyvinyl acetate phthalate (PVAP)	5.0
Acrylics	Poly (methacrylic acid : ethylacrylate) (1:1)	5.5
	Poly (methacrylic acid : methylmethacrylate) (1:1)	5
	Poly (methacrylic acid : methylmethacrylate) (1:2)	6
Natural polymers	Shellac : ไม่นิยมใช้ เกิด polymerization ง่าย หนากๆ ไปจะไม่ละลาย	7.2
	Rosin	6



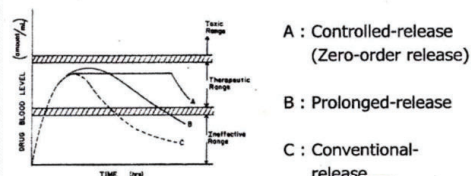
2.Oral modified-release drug delivery systems

2.2 Extended-release dosage forms

- ผลิตภัณฑ์ที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้าๆ ทำให้ลดความถี่ของการทานยา (เพิ่ม compliance)

2.2.1 Controlled release

- ระบบนำส่งยาที่ควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาให้ช้าลงและคงที่ (Zero order)
- โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยทางสรีระของผู้ที่ได้รับยา
- สามารถทำนายอัตราการปลดปล่อยยาและระดับยาในกระแสเลือดได้



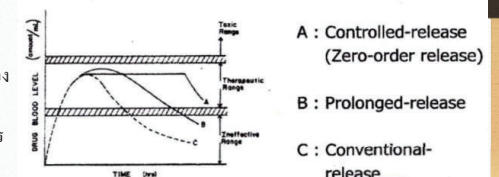
2.Oral modified-release drug delivery systems

2.2 Extended-release dosage forms

- ผลิตภัณฑ์ที่มีการควบคุมการปลดปล่อยยาออกมาอย่างช้าๆ ทำให้ลดความถี่ของการทานยา (เพิ่ม compliance)

2.2.2 Prolong release/Sustained release

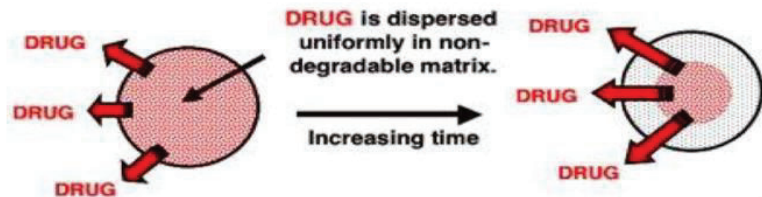
- ระบบนำส่งยาที่ควบคุมอัตราการปลดปล่อยยาให้ช้าลง แต่ไม่คงที่
- การปลดปล่อยขึ้นกับปัจจัยทางสรีระของผู้ที่ได้รับยา
- โดยเฉพาะสิ่งแวดล้อมในทางเดินอาหาร มีการปลดปล่อยด้วยสำคัญได้ยาวนานขึ้น



Oral extended-release Technologies

I. Matrix systems : ยาระงายอยู่ทั่ว polymer

- สามารถหักแบ่งได้ แต่บดไม่ได้



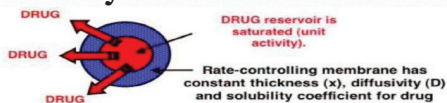
Oral extended-release Technologies

I. Matrix systems : ยาระงายอยู่ทั่ว polymer

- Polymer ที่ใช้มี 2 ระบบ
 - Water-soluble matrix formers ได้แก่
 - Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)
 - Cellulose derivatives
 - Natural polymers : Sodium alginate, Carrageenan, Chitosan
 - Synthetic polymers : Polymerized acrylic acid (Carbopol), Polyvinyl alcohol (PVA), Polyethylene oxide (PEO)
 - Water-insoluble matrix formers ได้แก่
 - Lipid-base: White wax, Carnauba wax, Glyceryl monostearate, Hydrogenated vegetable oil, Paraffin
 - Polymer-base : Ethylcellulose (EC), cellulose acetate

Oral extended-release Technologies

II. Reservoir system :



ระบบที่มียาเม็ดแกนอยู่ภายในและถูกเคลือบด้วยสารที่ใช้ควบคุมการปลดปล่อยซึ่งสามารถแบ่งตามกลไกในการปลดปล่อยได้เป็น 2 แบบคือ

Coated tablets: คือการเคลือบยาเม็ดแกนด้วย Water-soluble หรือ Water-insoluble polymer โดยจะปลดปล่อยยาด้วยกลไก Diffusion ผ่าน Semi-permeable membrane

Osmotic pump system: คือระบบที่มีการใส่สารในกลุ่ม Osmotic agent ลงไปเพื่อช่วยในการดันยาออกมาผ่านรูที่ถูกเจาะเอาไว้ที่ Membrane

☺ ระบบ Reservoir ไม่สามารถหักแบ่งเม็ดยาได้

เนื่องจากจะทำให้สูญเสียความสามารถในการควบคุมการปลดปล่อยทันทีที่หัก



Oral extended-release Mechanism

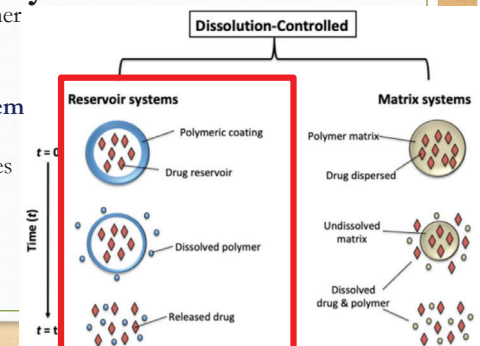
1. Dissolution controlled system :

- ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยอาศัยการละลายของ polymer

1.1 Encapsulation dissolution system / Reservoir systems / Coating dissolution controlled system

- ภาชนะหุ้มด้วย polymer ที่ละลายได้ช้า เช่น Cellulose, PEG, Polymethylacrylates
- เมื่อ polymer ละลายหมด ยาจะละลายน้ำเหมือน immediate release
- อัตราการละลายของตัวช้าขึ้นกับ
 - ความหนาและอัตราการละลายของ polymer

ห้ามหัก ตัด แบ่ง เคี้ยว



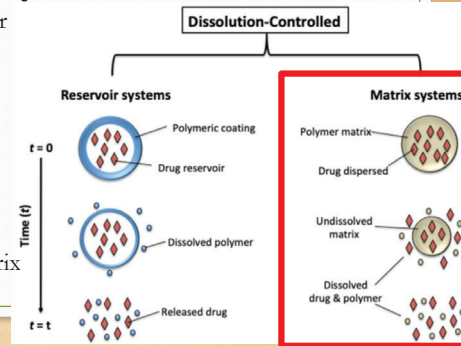
Oral extended-release Mechanism

1. Dissolution controlled system :

- ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยอาศัยการละลายของ polymer

1.2 Matrix dissolution system / Monolithic dissolution system

- อนุภาคยากระจายตัวเป็นเนื้อเดียวกัน กับ polymer ที่ละลายได้ช้า
- อัตราการละลายของตัวขึ้นกับ
 - อัตราการแพร่ผ่านของตัวทำละลายเข้าไปใน matrix
 - รูพรุนของระบบ matrix
 - ส่วนประกอบประเภท Hydrophobic ของระบบ matrix
 - Wettability ของระบบ matrix
- **ตัด แบ่ง ได้แต่เกือบและบดไม่ได้**



Oral extended-release Mechanism

2. Diffusion controlled system :

- ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยอาศัยการแพร่ของยาผ่าน Polymer เฉื่อย

2.1 Reservoir system

- ตัวขั้วบรรจุอยู่ตรงกลางแล้วเคลือบด้วย polymer ที่ไม่ละลาย น้ำชนิดมีรูพรุน

- รูพรุนเกิดจากผสมสารที่ละลายน้ำได้ใน polymer

- Polymer ที่ใช้คือ **Water insoluble**

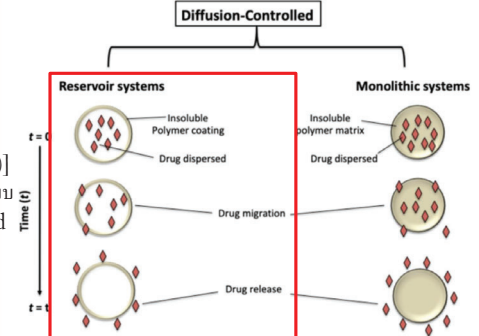
- [HPC, Ethyl cellulose, Polyvinyl acetate (PVA)]

- Polymer เป็นตัวกำหนดอัตราการปลดปล่อยตัวออกจากแบบ

- ให้ปลดปล่อยด้วยแบบ **Zero order** ได้ โดยใช้ dispersed

- Aggregate of drug particles

- ห้ามหัก เคี้ยว ตัด แบ่ง



Oral extended-release Mechanism

2. Diffusion controlled system :

- ควบคุมการปลดปล่อยยา โดยอาศัยการแพร่ของยาผ่าน Polymer เฉื่อย

2.2 Matrix system

- อนุภาคยากระจายตัวเป็นเนื้อเดียวกันกับ polymer เฉื่อยที่ไม่ละลาย

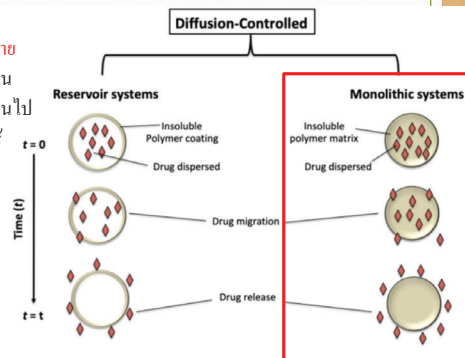
- เมื่อเวลาผ่านไป ยาจะค่อยๆ แพร่ออกมา ทำให้ความเข้มข้นของยาใน

- ระบบเจือจางลง ส่งผลให้อัตราการปลดปล่อยยาลดลงตามเวลาที่ผ่านไป

- อาจออกแบบให้ปลดปล่อยด้วยแบบ **Zero order** ได้ โดยใช้

- Dispersed aggregate of drug particles

- ตัด แบ่ง ได้แต่บด เคี้ยวไม่ได้**



Oral extended-release Mechanism

3. Ion exchange system :

- ใช้ Resin ที่มี **water-insoluble cross-linked polymers** เป็นส่วนประกอบ ซึ่งมี salt-forming Functional groups บนสาย polymer

- จะขี้นเกาะกับ resin และปลดปล่อยโดยการแลกเปลี่ยนกับ ไอออนที่มีประจุเหมาะสม

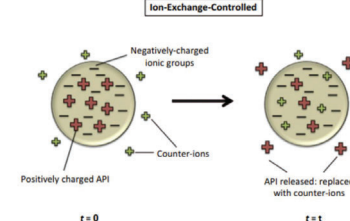


Fig. 6 Mechanism of drug release from ion-exchange-controlled drug release systems.

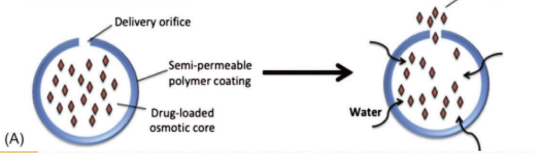
Oral extended-release Mechanism

4.Osmotic system :

- เป็นระบบที่มีเมมเบรนเป็นชนิด **semipermeable membrane** เช่น **Cellulose acetate** ซึ่งเมมเบรนนี้จะถูกควบคุมแรงดัน Osmotic ภายในระบบ อัตราของน้ำที่ influx เข้าระบบกับอัตราการปลดปล่อยยาจะคงที่ ทำให้ระบบนี้เป็น **zero order release**
- เป็น **Ghost system** (เหลือทิ้ง ไม่สลายหายไปจากร่างกาย)

Type A : Elementary osmotic pump (EOP)
-Osmotic core ประกอบด้วย ยา+Osmogen (เกลือที่ละลายน้ำได้ดี เช่น NaCl, KCl)
 -เวลาถึงเข้าไป Osmogen จะดูดน้ำเข้าหาตัว ทำให้เกิดแรงดัน ยาจะพุ่งออกมา
 -เคลือบด้วย semi-permeable เช่น Cellulose acetate, Polyurethane, Ethylcellulose แล้วเจาะรูด้วยแสงเลเซอร์ เพื่อให้ยาที่ละลายแล้วถูกดันออกมาได้

Elementary Osmotic Pump



Oral extended-release Mechanism

4.Osmotic system :

- เป็นระบบที่มีเมมเบรนเป็นชนิด **semipermeable membrane** เช่น **Cellulose acetate** ซึ่งเมมเบรนนี้จะถูกควบคุมแรงดัน Osmotic ภายในระบบ อัตราของน้ำที่ influx เข้าระบบกับอัตราการปลดปล่อยยาจะคงที่ ทำให้ระบบนี้เป็น **zero order release**
- เป็น **Ghost system** (เหลือทิ้ง ไม่สลายหายไปจากร่างกาย)

Type B : Push -pull osmotic pump
 -เม็ดยามี 2 ชั้น
 -ชั้นบน เป็น Osmotic core เป็นยาถูกกักอยู่ในถุงในรูปของ drug solution และ
 -ชั้นล่าง เป็น polymeric osmotic push compartment [Osmogen : Polyethylene oxide (PEO)] ไม่มียา จะอยู่รอบๆถุง พอมันดูดน้ำเข้ามา ความดันจะสูงขึ้น มันก็จะบีบถุง ยาก็จะพุ่งออกไป

Osmotic Push-Pull System

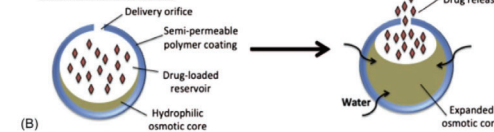


Fig. 5 Illustratory diagrams of the drug release mechanism from (A) elementary osmotic pump and (B) osmotic push-pull system

Oral extended-release Mechanism

5.Erosion controlled system :

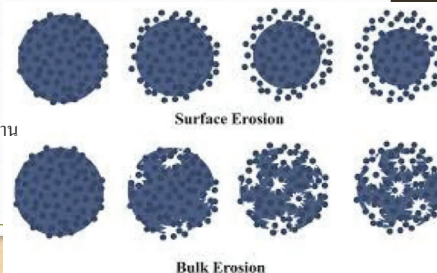
- การปลดปล่อยขึ้นกับการกร่อนของ **polymer** (Biodegradable) , Drug dispersed in matrix

5.1 Bulk erosion :

- การกร่อนเกิดขึ้นพร้อมกันของทุกส่วนของ polymer ทั้งที่ผิวนอกและโครงสร้างภายใน
- ยาฝัง

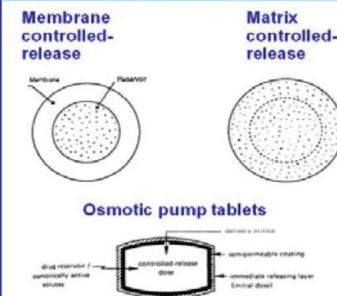
5.2 Surface erosion :

- การกร่อนเกิดขึ้นกับ **polymer ที่ไม่ชอบน้ำ** จึงไม่ยอมให้น้ำผ่านไปได้ภายใน
- ดังนั้น การกร่อนจึงเกิดที่ผิวน้ำก่อน
- ขารับประทาน

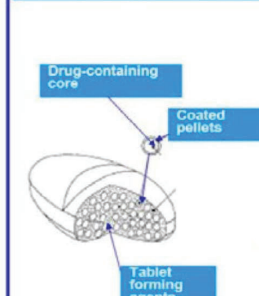


Modified Release Tablets

Single Unit



Multiple Unit



Multiple unit dosage forms / Multiparticulate pellets system



Multiple unit dosage forms / Multiparticulate pellets system

เป็นรูปแบบการปลดปล่อยที่เป็นหน่วยย่อยๆ เช่น Pellets หรือ Granules โดยจะทำการควบคุมการปลดปล่อยโดยการนำ Pellets หรือ Granules มาเคลือบด้วยระบบต่างๆที่เหมาะสม จากนั้นจะบรรจุลงในแคปซูล หรือนำมาตอกเป็นเม็ดก็ได้ ดังนั้น การหักแบ่งเม็ดยาในระบบ Multiple unit สามารถทำได้เนื่องจากไม่ทำให้สูญเสียความสามารถในการปลดปล่อย แต่การบดเม็ดยาจะทำให้ระบบเสียได้เช่นเดิม ซึ่งการควบคุมการปลดปล่อยจะใช้ระบบเช่นเดียวกับ Single unit คือใช้ระบบ Matrix และ ระบบ Reservoir



Multiple-Unit dosage form → eg. omeprazole

LOSEC® omeprazole delayed release capsules

LOSEC® MUPS tablets : Omeprazole Magnesium gastro-resistant tablet

Nexium® Esomeprazole Magnesium 20 mg MUPS delayed release tablet

Nexium Capsule, Delayed Release (Enteric Coated)

- เป็นการนำส่งยาในรูปแบบ enteric coated system ป้องกันการสลายด้วย ผนังกระเพาะอาหาร
- ปลดปล่อยยาเป็น delayed release
- กระจายทั่วทางเดินอาหารได้ดี
- อาหารมีผลรบกวนน้อยกว่า single unit
- BA คงที่มากกว่า
- หักแบ่งได้แต่ห้ามดัด
- นิยมใช้ microcrystalline cellulose เป็นสารช่วยตอกตรง คอยดูดซับแรงตอก ป้องกัน pellet แตก



Thank You

